FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

274

ANNÉE 1962 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline, Paule, Françoise FALLOUX-GON

Né le 6 Juin 1932, à PARIS-15e

Présentée et soutenue publiquement le

L'ALDOSTERONISME PRIMITIF ET LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VIe
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jacqueline, Paule, Françoise FALLOUX-GON
Née le 6 Juin 1932 à PARIS (XV ème)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

L'ALDOSTERONISME PRIMITIF ET LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

-:-

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales (Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
(Hôtel-Dieu)	PATEL
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
	CORDIER (G)
	LORTAT-JACOB
	LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique(Pitié)	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E.Mal)	LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SÈZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	LUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (F)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
		Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J) pr.s.ch. DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
		Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Pére et à ma Mère,

En faible témoignage de
de mon affection et
de ma reconnaissance
pour leur grande
confiance et leur in-
lassable sollicitude.

A mon Mari et à mon Fils,

Avec toute ma tendresse.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur SUZOR,

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur DAMIENS,

Qu'elle soit assurée de toute ma gratitude et de mes très vifs remerciements.

A tous mes Amis.

L'ALDOSTERONISME PRIMITIF ET LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les progrès de la chimie biologique et de la physiologie avaient permis, pendant toute la première moitié du vingtième siècle d'isoler d'abord l'extrait corticosurrénal brut, puis les multiples stéroïdes qui le composent. Pourtant,"il était devenu évident que l'ensemble des stéroïdes isolés à partir du tissu corticosurrénal ne pouvait résumer la totalité des actions de l'extrait corticosurrénal brut, et en particulier, toute son activité minérale" (de GENNES).

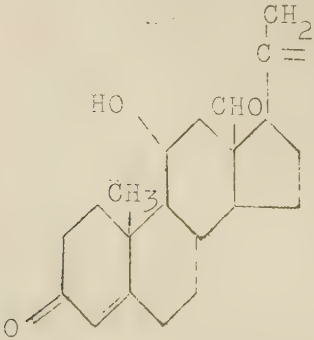
On constata, en effet, que l'activité régulatrice du sodium, du potassium et de l'eau, était le propre d'un résidu non cristallisable provenant de l'extraction du tissu corticosurrénal et appelé, pour cette raison, fraction amorphe. On n'avait réussi à extraire de cette fraction amorphe que des quantités infimes de substances actives, et l'état de la chimie biologique n'autorisait toujours pas leur purification, leur identification. Faute de mieux, et parce que la désoxycorticostérone a pu être préparée synthétiquement et largement étudiée sur le plan de ses propriétés physiologiques, on avait tendance à considérer la D O C A comme étant l'hormone de l'eau et du sel : en réalité,

on ne possédait aucune preuve de la sécrétion effective de la D O C A par le cortex surrénal.

Puis, on disposa de nouvelles techniques, parquage par les isotopes radio-actifs du sodium et du potassium, séparation chromatographique sur papier des stéroïdes, spectrophotométrie de flamme, qui permirent alors de détecter dans le cortex surrénal, puis d'isoler, enfin, de caractériser une minéralocorticoïde extrêmement active, paraissant représenter l'essentiel des hormones de l'eau et du sel : l'électrocortine, ou mieux, l'aldostérone.

Ainsi, l'activité minérale de la fraction amorphe (KENDALL 1940) ou du facteur de rétention de l'eau et du sel (THATCHER et HARTMANN) après avoir été attribuée à des mélanges, des associations de corticoïdes déjà connus, put être rattachée à cette hormone qui venait combler un vide qui, pendant longtemps, avait préoccupé les physiologistes, les biologistes et les chimistes - et, a fortiori les endocrinologistes.

L'aldostérone est très voisine de la corticostérone, puisque la seule différence est une fonction aldéhyde à la place du groupement méthyle sur le carbone 18 : or, aucun des corticoïdes connus ne possède cette fonction aldéhyde, qui précisément confère au produit ses propriétés chimiques particulières, et lui a valu son nouveau nom d'ALDOSTERONE.



Expérimentalement, il fut possible chez l'Animal surrénalectomisé de vérifier que l'aldostérone était bien l'hormone de l'eau et du sel jusqu'ici vainement recherchée.

La nouvelle hormone s'est montrée de vingt cinq à trente fois plus active que la D O C A et capable d'assurer la stabilité des taux de sodium, de potassium et de chlorures dans le sang, sans avoir d'action anti-diurétique.

On passa alors aux essais cliniques et l'aldostérone administrée par voie buccale à la dose de cent microgrammes par jour s'est montrée capable d'équilibrer les Addisoniens qui auraient nécessité pour le même résultat une dose de D O C A trente fois plus élevée.

" La découverte de l'aldostérone ouvre une ère nouvelle dans la biochimie, la physiologie et la pathologie de la corticosurrénale et apportera sans doute dans l'avenir de nouvelles possibilités de traitement de ses insuffisances " (L. de GENNES 1954)

En 1955, J.W. CONN et L.H. LOUIS ont individualisé un nouveau syndrome dû à la sécrétion excessive, par la corticosurrénale, d'une hormone naturelle qui est précisément l'aldostérone. Le syndrome de Conn est dit hyperaldostéronisme primitif, et se caractérise par des manifestations de déficience musculaire survenant périodiquement avec des crises de tétanie intermittente avec paresthésie, par un syndrome rénal : polyurie, polydypsie et hypertension artérielle, absence d'oedèmes, et par un syndrome humoral marqué avant tout par une hypokaliémie, une hypernatrémie, une alcalose ; mais, la calcémie reste normale, les urines très alcalines avec albuminurie discrète, les 17 - hydroxy - stéroïdes restant constamment normaux.

Dans les urines des malades atteints de syndrome de Conn, les taux d'aldostérone sont très élevés. A la suite de la description princeps de Conn , des cas d'aldostéronisme primitif ont été rapportés, et opposés aux aldostéronismes secondaires, susceptibles d'apparaître dans divers syndromes en particulier à type d'hypercorticisme surrénalien (BAULIEU, de VIGAN et JAYLE 1956).

A.J. HELLEN décrit, en 1956, également un cas d'aldostéronisme primitif, le douzième depuis 1954, et CONN, chez une femme de quarante six ans présentant depuis quatre ans des épisodes caractéristiques.

R.S. MACH, en 1957, devait préciser la physiopathologie et la clinique de l'aldostérone dont JAYLE décrivit l'aspect biochimique ; FINE, toujours en 1957, apporte une nouvelle observation d'aldostéronisme primitif ou syndrome de Conn.

Mais, puisque l'aldostérone prend une telle place dans la physiopathologie du cortex surrénal, puisque sa sécrétion est excessive dans le syndrome de Conn, on songe à agir contre cette hypersécrétion, ou contre ses conséquences,et c'est ainsi que se pose la question, toute nouvelle, des antagonistes de l'aldostérone. Dès 1957, CELLA et KAGAWA y répondent en décrivant les propriétés chimiques et biologiques des lactones stéroïdes ; et, si l'année 1958 est encore marquée de recherches sur la régulation de l'aldostérone chez le sujet normal et oedémateux (VESIN), sur le dosage de l'aldostérone urinaire (ROMANI), on étudie de plus en plus les antagonistes de l'aldostérone, dans leurs effets sur l'excrétion du sodium et du potassium, exagérée dans l'hyperaldostéronisme primitif.

On arrive alors à considérer qu'un facteur d'hyperaldostéronisme pourrait être en cause dans certaines ascites, certaines cirrhoses hépathiques, et KERR et collaborateurs tentent un traitement de ces états pathologiques par les antagonistes de l'aldostérone, la spirolactone stéroïde en particulier. VESIN et R. CATTAN, en 1959, décrivent l'action dans les oedèmes réfractaires d'un antagoniste de l'aldostérone, la spirolactone, dont les indications s'étendent par conséquent chaque jour davantage.

VESIN et GIBOUDEAU, en 1960, montrent l'intérêt de la spirolactone dans la cirrhose ascitique ; TUBLIN et BERMAN administrent la spirolactone par voie buccale à des malades oedémateux ; BARTTER fait le point sur les utilisations cliniques des antagonistes de l'adostérone. HOET constate l'efficacité de l'amphénone dans le syndrome de Conn.

HIGGINS et O' SULLIVAN montrent une indication nouvelle des antagonistes de l'aldostérone : le diagnostic de l'hyperaldostéronisme primitif. EDMONDS traite oedèmes chroniques et ascites rebelles par les diurétiques associés aux antagonistes de l'aldostérone. Citons encore en 1961 les applications cliniques de MANNING de la spironolactone dans les oedèmes rénaux, la nouvelle description de CONN et les éléments du diagnostic de son syndrome rappelés par BIGLIERI.

o

Ainsi, en l'espace de quelques années, nous avons pu :

- voir un vide physiologique se combler par l'isolement et la synthèse d'une nouvelle hormone cortico-surrénale jusque là connue seulement par ses effets métaboliques impossibles à attribuer aux autres stéroïdes ;

- assister à la description de syndromes cliniques correspondant à un excès de sécrétion de cette nouvelle hormone, l'hyperaldostéronisme primitif de CONN, mais aussi les formes secondaires :

- faire intervenir le rôle de l'aldostérone dans des états pathologiques paraissant indépendant d'une dysfonction cortico-surrénale états comportants des oedèmes, cardiaques, rénaux, ascites et cirrhoses ;

- enfin, voir apparaître des armes thérapeutiques nouvelles susceptibles de neutraliser l'hypersécrétion de l'aldostérone, soit en l'enrayant, soit en en supprimant les effets.

L'étude que nous entreprenons vient donc bien à son heure, pour faire le point d'un problème récemment posé et résolu dans son ensemble, mais non encore passé dans la pratique courante. Nous envisagerons donc succesivement, dans les deux parties de ce travail :

- l'aldostéronisme primitif
- les antagonistes de l'aldostérone.

-:-

PREMIERE PARTIE

L'ALDOSTERONISME PRIMITIF

-:-

Il serait sans doute plus exact de parler d'hyperaldostéronisme primitif pour désigner ces états pathologiques aux manifestations généralement complexes, encore que relevant toutes de cette sécrétion anormalement élevée de l'aldostérone par le cortex surrénal.

Etant donné l'action physiologique de l'aldostérone, on peut facilement prévoir les manifestations cliniques qui vont être provoquées par une hypersécrétion de cette hormone.

Nous avons dit en effet que son activité, trente fois supérieure à celle de la D O C A, provoquait une rétention du sodium par réabsorption tubulaire rénale, alors que l'élimination du potassium est stiumlée, cinq fois plus activement qu'avec la D O C A.

Par contre, l'aldostérone agit peu sur le métabolisme hydorcarboné, et ici, son activité est le cinquième de celle de la cortisone. Son effet est pratiquement négligeable dans ce domaine ; par ailleurs, elle agit peu sur les éosinophiles sanguins.

Chez le sujet normal, l'injection d'aldostérone entraîne une chute de l'élimination rénale du sodium, une élévation du sodium sérique, donc un bilan sodé positif.

Conditionnée par un mécanisme régulateur, l'activité aldostéronique va s'accroître chaque fois que l'organisme subira une forte perte liquidienne, par diurèse importante, par hémorragies graves, par hypersudation.

L'activité aldostéronique de l'organisme peut être évaluée par la recherche dans les urines, de l'aldostérone éliminée en vingt quatre heures. Par la technique chromatographique et l'identification de l'aldostérone urinaire, on a pu établir que chez les sujets normaux, l'aldostéronurie des vingt quatre heures se situait entre 2,2 et 10,4 microgrammes ; chez les cirrhothiques ascitiques par exemple, l'aldostéronurie a pu s'élever à cent cinquante sept microgrammes par vingt quatre heures, pour retomber après rétablissement thérapeutique de la diurèse, à 14 - 20 microgrammes par vingt quatre heures (ROMANI)

Le syndrome de Conn qui correspond à l'hyperaldostéronisme primitif dans sa forme pure , puisque directement lié à l'hyperactivité aldostéronique, est caractérisé, schématiquement, par :

- l'hypertension artérielle
- des crises de tétanie.
- des paresthésies ou paralysies
- une asthénie assez spéciale.
- une polyurie avec polydypsie
- l'absence d'oedèmes.

Sur le plan humoral, l'hypernatrémie s'associe à l'hypokaliémie, l'alcalose avec un pH

augmenté et augmentation de la fixation du CO 2, enfin, l'hyperaldostéronurie est constante et souvent très importante.

Ces différents stigmates humoraux rendent d'ailleurs parfaitement compte de la symptomatologie clinique observée : la perte urinaire de potassium explique l'asthénie musculaire, les parésies , et elle est à l'origine des lésions dégénératives ultérieures des tubes rénaux .

La rétention excessive de l'ion sodium favorise l'action des substances hypertensives sur la paroi vasculaire, et explique, par conséquent, le syndrome hypertensif.

L'absence d'oedème est surprenante, étant donné la rétention sodée intense ; on l'explique souvent par des lésions des tubes rénaux ce qui entraîne avec la fuite de l'eau non résorbée par les tubes distaux, la polyurie, la polydyspsie, et la protéinurie.

En clinique, le syndrome est rarement aussi pur, et les discordances entre les stigmates biologiques et les manifestations cliniques sont fréquentes. C'est pourquoi, à la lumière de ses observations, F. SIGUIER a-t-il été amené à considérer le syndrome de Conn comme " la résultante d'un hypercorticisme minéralocorticoïde mixte, comportant une association de l'effet de l'aldostérone, et d'un facteur X d'élimination du sodium, " que des recherches tendent actuellement à préciser.

Précisément, CONN, récemment,a repris la question de l'entité clinique " hautement spécifique " qu'est le syndrome qui porte son nom, pour y ajouter quelques retouches apportées par une expérience de six années.

Il donne alors la définition suivante :

l'aldostéronisme primitif est un syndrome d'excès de minéralocorticoïdes provoqué par l'élaboration, par le cortex surrénal, de quantités anormalement élevées d'aldostérone ; il est donc caractérisé par :

a- des quantités anormalement importantes d'aldostérone dans les urines ;

b- des quantités normales de 17 - hydorxy - corticostéroïdes et de 17 - cétostéroïdes dans les urines.

Dans cette définition, il faut tenir compte du fait que l'hyperaldostéronurie ne sera pas constatée obligatoirement tous les jours, à chaque dosage. Il faut donc multiplier ces recherches avant de conclure à la présence, ou à l'absence de l'hyperaldostéronurie. Il est possible qu'un minéralocorticoïde actif, encore inconnu, rende compte du syndrome, dans certains cas.

Actuellement, ce n'est que par la recherche de l'aldostérone urinaire que l'on peut orienter le diagnostic.

Quant à la symptomatologie, CONN continue à la schématiser comme suit :

1. épisodes fréquents de faiblesse musculaire avec parfois accentuation jusqu'à la paralysie flasque des extrémités inférieures, rarement jusqu'à la paralysie complète à partir de la région cervicale ;

2. manifestations tétaniques, intéressant généralement les extrêmités supérieures, mais, parfois aussi, les extrêmités inférieures, avec dans quelques cas, présence du signe de Chvostek et signe de Trousseau ;

3. polydypsie et polyurie, avec paroxysmes nocturnes fréquents, encore que la diurèse diurne soit également élevée ;

4. cépahlées , constantes et intenses :

5. paresthésies intéressant la face, les mains et les pieds.

L'examen physique révèle une hypertension artérielle, allant de la forme bénigne jusqu'à la forme maligne avec oedème papillaire, et rétinopathie hémorragique ;

- l'hypertrophie cardiaque , inconstante
- la présence des signes de Chvostek et de Trousseau
- l'absence d'oedèmes, dans un tableau où l'on s'attendrait à les trouver.

Le syndrome humoral comporte dans l'aldostéronisme primitif :

- l'hypokaliémie
- l'hypernatrémie
- l'alcalose
- une élévation modérée ou intense de l'aldostéronurie
- des taux normaux des 17 - cétostéroïdes et 17 - hydroxycorticostéroïdes
- une albuminurie modérée, persistante ou intermittente
- une polyurie avec poids spécifique urinaire faible, non modifiée par la restriction liquidienne ou l'administration de pitressine
- un rapport urinaire urine / potassium très élevé alors que la kaliémie est extrêmement basse
- des troubles de la fonction rénale, de gravité variable
- souvent, une diminution de la réabsorption tubulaire d'eau, proportionnellement plus

élevée que l'atteinte fonctionnelle du rein
- des taux anormalement bas du sodium dans la sécrétion sudorale provoquée par la chaleur
- des latérations électrocardiographiques exprimant typiquement l'hypokaliémie.

CONN indique que les critères du diagnostic se sont modifiés avec l'expérience ; le diagnostic étant d'autant plus important qu'il entraîne souvent des décisions chirurgicales.

Les symptômes cliniques et biologiques cités plus haut apportent les critères à partir desquels va se fonder le diagnostic ; mais, l'expérience a prouvé que celui-ci n'est guère porté que dans un tiers des cas, si l'on exige la réunion de tous les éléments. Les formes bénignes, les symptomatologies incomplètes, sont en effet de loin les éventualités les plus fréquemment observées en pratique.

Ce qui incite CONN à considérer le syndrome qui porte son nom comme probablement beaucoup plus fréquent qu'on ne l'admet actuellement parce que souvent méconnu.

BIGLIERI et SLATON enfin viennent tout récemment de mieux préciser encore les éléments qui séparent l'aldostéronisme primitif d'autres états voisins. Si l'hypertension artérielle, les signes de perte potassique et de l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone demeurent à la base du diagnostic, d'autres éléments sont à utiliser, basés sur les données fournies par de nouveaux produits pharmacodynamiques.

En particulier, ces auteurs retiennent l'existence de modifications intéressant le compartiment liquidien extra-cellulaire, fixe et augmenté, le volume sanguin total, le volume plasmatique, avec un volume globulaire demeuré

normal. Tous les malades atteints d'aldostéronisme primitif ont montré une augmentation du volume sanguin total, dû surtout à l'augmentation du volume plasmatique trouvé de vingt deux pour cent à soixante seize pour cent plus élevé que les valeurs prévues. Souvent, l'hématocrite est abaissé.

Autre élément nouveau à retenir, la perte de potassium urinaire lorsqu'on administre au malade de fortes doses de sodium.

La suppression du sodium du régime entraîne dans l'aldostéronisme primitif, une chute de l'élimination sodique urinaire, à des taux inférieurs à ceux des doses reçues, et en même temps, une réduction de la kaliurie jusque là excessive.

Chez les malades hypertendus, la réduction du sodium du régime ne modifie pas la kaliurie.

Mais, surtout, le fait nouveau en matière d'aldostéronisme primitif est la notion récente de l'existence d'antagonistes de l'aldostérone : en particulier, de la spironilactone qui exerce un blocage des effets tubulaires rénaux de l'aldostérone.

Il s'agit donc d'un agent extrêmement actif et extrêmement précieux dans la recherche d'une hyperaldostéronurie.

Dans l'aldostéronisme primitif, l'antagoniste entraîne des modifications des électrolytes sériques et urinaires. Les expériences cliniques effectuées avec la spironilactone ont permis de démembrer le syndrome de Conn et de trouver à l'origine de certains oedèmes l'intervention non soupçonnée de l'aldostérone.

DEUXIEME PARTIE

LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTERONE

-:-

Etant donné le retentissement physiopathologique d'une hypersécrétion d'aldostérone en clinique, il était indiqué de rechercher les moyens de freiner cette hyperaldostéronurie et ses conséquences. On s'est adressé aux substances hypotensives et aux produits hypertensifs, afin de déterminer s'ils étaient en mesure de modifier la sécrétion anormalement accrue de l'aldostérone.

Grâce en particulier aux travaux français dus à Monsieur le Professeur de GENNES et à son Ecole, on connaît actuellement bien la physiopathologie des catécholamines, adrénaline et nor-adrénaline, sécrétées par la médullo-surrénale et responsable de syndromes d'hypertension paroxystique ou permanente. Dans les hyperaldostéronuries par restriction sodique, les catécholamines ont parfois réduit considérablement la sécrétion excessive d'aldostérone.

Mais en pratique, les sujets soumis à un régime restrictif en sodium ne répondent que de façon très variable aux catécholamines, l'aldostéronurie pouvant ou non être influencée.

Par contre, l'angiotensine entraîne régulièrement une augmentation de la sécrétion d'aldostérone.

Le problème était donc de savoir si, dans le les modificateurs de la sécrétion d'aldostérone, l'effet tensionnel était ou non le responsable de cette action.

Les catécholamines qui, de façon inconstante, peuvent diminuer la sécrétion d'aldostérone, n'agissent vraiment que lorsque cette sécrétion est très accrue, et surtout lorsqu'il y a en même temps régime restrictif en sodium. Cette action des catécholamines pourrait expliquer l'efficacité des sympathomimétiques sur les oedèmes cycliques des femmes présentant une hyperaldostéronurie. L'élévation de la sécrétion d'aldostérone sous l'effet physiologique d'une privation sodique pourrait relever d'une diminution du volume liquidien intravasculaire.

L'hypersécrétion d'aldostérone peut être supprimée par des agents hypertenseurs, mais sans doute, par une action indirecte, non spécifique. L'angiotensine, par contre, augmente la sécrétion d'aldostérone, quel que soit le bilan sodé, alors que l'effet sur la circulation est le même que celui des catécholamines.

Mais ici, il doit s'agir d'une excitation directe du cortex surrénal.

J.J. HOET Jr a expérimenté dans le syndrome de Conn, les effets de l'amphénone, toujours dans le but de bloquer l'aldostérone sécrétée en excès :

un homme de cinquante quatre ans est hospitalisé avec tous les signes cliniques et biologiques d'un aldostéronisme primitif : hypertension artérielle, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique avec fuite sodique et potassique urinaire.

On tenta de bloquer l'hypersécrétion d'aldostérone par l'amphenone, ou amphenone B, qui est un d - hydrochlorure de 3,3 - bis (p - amino - phényl) - 2 - butanone ; le chimisme sanguin devait ainsi redevenir normal. Le malade devait mourir subitement d'un accident cérébro-vasculaire.

A l'autopsie : découverte d'un adénome surrénal gauche, pesant treize grammes, et consistant surtout en cellules du type de la zone glomérulaire . Le résultat de cette épreuve thérapeutique avec l'amphénone est intéressant à retenir, car il a permis de distinguer un syndrome surrénalien d'une affection d'origine rénale.

Le syndrome de Conn se caractérise par l'absence d'oedème - absence assez paradoxale en regard du syndrome humoral et aussi en regard des oedèmes qui, en clinique, se sont montrés liés à une hyperaldostéronurie -. Il existe en effet, des oedèmes irréductibles, dans l'ascite et cirrhose, dans certaines cardiopathies et néphropathies, qui ne cèdent que dans la mesure où l'hyperaldostéronisme peut être combattu.

C'est ce que P. VESIN a eu, en France, le mérite de souligner, dès 1959 : dans le traitement des oedèmes, les corticoïdes et les diurétiques du type hydro-chlorothiazide représentent un gros progrès. Mais, dans de nombreux cas, les oedèmes y sont réfractaires,

en particulier chez les cirrhotiques. Le rôle de l'hyperaldostéronisme dans ces oedèmes rebelles a conduit à l'usage des spirolactones, qui s'opposent, par un phénomène de compétition à l'action de rétention sodique de l'aldostérone.

Ce sont les produits suivants :

SC 5233 SC 8190 SC 9420 ou aldactone.

P.VESIN, dès 1959, a décrit chez huit malades atteints d'oedèmes réfractaires d'étiologies diverses, les effets cliniques et biologiques de la spirolactone, antagoniste de l'aldostérone. L'action sur la diurèse sodique a été très nette et a précédé l'élévation de la diurèse hydrique.

Dans la plupart des cas, l'action sur les oedèmes a été spectaculaire. La diurèse hydrique et sodique se poursuit encore pendant plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

La principale modification des électrolytes sanguins concerne la kaliémie qui est augmentée. Enfin, on observe un accroissement de l'aldostéronurie et une diminution du volume sanguin circulant.

Poursuivant ses expériences cliniques, P. VESIN pouvait, en 1961, faire état de trente observations d'ascite et d'oedèmes périphériques chez des malades dont vingt neuf étaient porteurs de cirrhose alcoolique du foie. Ces malades n'avaient obtenu aucune amélioration des diurétiques ni de la thérapeutique par les glucocorticoïdes.

Ils étaient en rétention sodique complète, ce qui aggravait encore les oedèmes hyperaldostéroniques.

Le traitement a alors consisté en spirolactone, par voie buccale, à la dose de cent cinquante quatre milligrammes quatre fois par jour, tandis que l'administration de prednisone a été suspendue dans sept cas, et réduite à dix ou quinze milligrammes par jour dans vingt trois cas.

L'effet diurétique de la spirolactone a été très net dans vingt trois cas, et modéré dans deux cas. La diurèse sodique a augmenté progressivement et a atteint son maximum au huitième jour du traitement. L'excrétion hydrique a commencé à augmenter vers le troisième ou quatrième jour du traitement. Cette diurèse a souvent été accompagnée d'une diarrhée liquide et d'une hypersudation.

Les oedèmes ont disparu en l'espace de quinze à vingt six jours ; et chez certains malades, la perte pondérale a été de neuf cents à mille grammes par jour. Las variations ectrolytiques du sang ont été minimes, les taux de sodium et de chlore n'ont subi que de légères modifications généralement dans le sens de la baisse, alors que les taux de kaliémie ont augmenté constamment. Cette kaliémie qui a parfois été intense, n'a pas donné lieu à des manifestations cliniques, et elle a régressé dès la fin du traitement.

C'est là un des avantages de la spirolactone vis-à-vis des diurétiques du groupe de la chlorothiazide. Lorsque la diurèse par spirolactone a été élevée, le volume plasmatique total a diminué de dix à vingt pour cent. Il y a eu , en même temps, une augmentation de l'aldostéronurie et une diminution de la volémie.

Le traitement a toujours été bien toléré, malgré un certain degré d'asthénie.

Il a été jugé nécessaire d'arrêter l'administration de spirolactone trois à quatre jours avant la guérison clinique complète des oedèmes, afin d'éviter la déshydratation, puisque l'effet du produit persiste encore quelques temps après sa cessation. Il est possible de supprimer les oedèmes cirrhotiques par la spirolactone seule ; pourtant, ce traitement ne ramène pas la sécrétion d'aldostérone à la normale, comme le font parfois les glucocorticoïdes.

C'est pourquoi, conclut VESIN, la spirolactone ne sera pas instituée d'emblée, mais seulement après échec des glucocorticoïdes.

TUBLIN et BERMAN ont utilisé, dans le traitement des oedèmes, la nouvelle spirolactone utilisable par voie buccale, la SC 9420 dont la formule est :

3(3-OXO-7 alpha acéthylthio-17 beta-hydroxy-4 androstène-17 alpha yl) propionique-gamma-lactone.

Seize malades porteurs d'oedèmes d'étiologies diverses ont été traités par la spirolactone seule, sans autres diurétiques, et examinés en particulier pour les effets obtenus par ce traitement dans les quarante huit premières heures.

Ces seize malades oedémateux avaient entre quatre et soixante sept ans, le diagnostic porté était variable : syndrome néphrotique dans six cas, défaillance cardiaque congestive dans cinq cas, cirrhose ascitique dans deux cas, glomérulonéphrite aiguë dans deux cas, oedème cryptogénétique dans un cas.

Treize malades sur seize ont été placés

sous un régime restrictif en sodium, la dose étant inférieure à cinquante mEq par jour ; dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive, on a également administré de la digitaline chaque fois qu'elle était indiquée, et deux malades traités préalablement par la chlorothiazide ont continué à recevoir ce produit.

Les malades ont été pesés chaque jour. Les diverses constantes biologiques ont été déterminées : diurèse, élimination d'eau, de sodium potassium et chlore ; taux sériques également de sodium, potassium, chlore, urée. Le traitement a consisté en doses de spirolactone par voie buccale, entre sept et trente sept milligrammes par kilo de poids du corps et par vingt quatre heures . La posologie a varié également depuis des prises uniques jusqu'à des prises renouvelées toutes les six heures pendant quarante huit heures.

Les résultats ont été les suivants :

- les modifications pondérales ont servi de critères à la réponse thérapeutique :
• dans un premier groupe, comportant trois cas, il n'y a pas eu de baisse pondérale
• groupe II : perte inférieure à un kilogramme par jour : six cas
• groupe III : perte pondérale supérieure à un kilogramme par jour : sept cas.

La chute pondérale était ici en moyenne de 1,500 kg, avec des extrêmes de un à 2,200 kg par jour.

Ces résultats favorables ont concerné deux des six syndromes néphrotiques, deux des cinq défaillances cardiaques congestives, aucune des deux cirrhoses, une des deux glomérulonéphrites aiguës.

Ainsi, le diagnostic clinique, au départ, ne peut faire préjuger du résultat thérapeutique.

Dans tous les groupes, tous les malades ont présenté, à la suite de l'administration de spirolactone, une élévation de l'élimination sodique et chlorée, mais une excrétion potassique soit augmentée, soit diminuée, dans des proportions variables. Le taux sodique urinaire a été augmenté en dehors de toute élévation du volume urinaire.

Il faut souligner que les différences observées entre les différents groupes ont été plus quantitatives que qualitatives. Les rapports entre taux urinaires de sodium et de potassium se sont considérablement élevés en cours de traitement, passant de 0,66 à 1,35 pour les groupes 1 et 2, et de 2,3 à 3,9 pour le groupe 3, ce qui incite à faire intervenir une certaine inhibition des effets de l'aldostérone sur le tube rénal, même en l'absence de diurèse. Cette action d'inhibition de l'aldostérone au niveau du tube rénal, s'est produite chez les seize malades oedémateux traités par la spirolactone, ce qui s'est manifesté par une élévation des rapports sodium urinaire / potassium urinaire.

Sur le plan des résultats cliniques, sept malades seulement sur vingt et un essais thérapeutiques ont eu une perte pondérale égale ou supérieure à neuf cents grammes par jour, ce qui reste modéré.

On n'a pas réussi à provoquer une diurèse même en inhibant l'aldostérone sécrétée en excès, ce qui montre que la formation de l'oedème comporte encore des aspects obscurs.

Il est possible qu'une administration plus

prolongée de l'antagoniste de l'aldostérone aurait augmenté le nombre des succès et l'importance de la fonte des oedèmes.

Malheureusement, l'emploi de la spirolactone est limité par le fait qu'il faut une période de latence de plusieurs jours avant que l'effet atteigne son maximum : ce qui s'oppose quelque peu à l'utilisation de la spirolactone seule.

Et la conclusion de TUBLIN et BERMANN rejoint celle de P. VESIN : la spirolactone est à réserver aux oedèmes qui se sont montrés réfractaires aux autres diurétiques et à la prednisone lorsque la cirrhose ascitique était en cause.

MANNING et BEHRLE enfin, viennent de publier les résultats de leurs essais thérapeutiques avec la spironolactone dans le traitement d'oedèmes d'origine rénale.

L'antagoniste de l'aldostérone a été administré à quatre adultes et deux enfants porteurs d'oedèmes d'origine rénale, avec cinq fois une réponse thérapeutique satisfaisante, et perte pondérale correspondant à la fonte des oedèmes.

Pourtant, dans un cas, l'hyperkaliémie s'est traduite par des altérations des tracés électrocardiographiques.

Voici quelques détails cliniques :

une femme de soixante deux ans, diabétique depuis dix sept ans et insulinisée, avec des réactions hypoglycémiques importantes sans coma, a été amputée pour infection et gangrène. Actuellement, cette femme Noire est hos-

pitalisée en anasarque avec rétinopathie diabétique ; tension artérielle dix neuf - neuf.

On administre la spironolectone, qui augmente la diurèse, élève la kaliémie, avec tracés électrocardiographiques d'intoxication potassique.

On arrête donc le traitement et la kaliémie redevient normale. La malade sort du service avec seulement des traces d'oedème persistant.

Un autre cas concerne un petit garçon de cinq ans, hospitalisé une première fois pour oedème, albuminurie et anémie ; les troubles dataient d'un an et réalisaient le syndrome néphrotique. Un traitement par stéroïdes avait entraîné une diurèse avec perte pondérale de 1,800 kg ; par la suite, les stéroïdes ont été administrés par intermittence, chaque fois que le syndrome oedémateux réapparaissait.

Lors d'une nouvelle hospitalisation, l'enfant était pâle, oedémateux, albuminurique. On commence le traitement par la prednisone, quarante milligrammes par jour avec déclenchement de la diurèse et perte de 2,700 kg au huitième jour. Mais, l'albuminurie persiste, et le traitement par prednisone doit être poursuivi, associé à la tétracycline, cent vingt cinq milligrammes par jour. A l'arrêt du traitement, un an plus tard, albuminurie et oedèmes réapparaissent.

C'est alors que, l'enfant réhospitalisé, est traité par la prednisone, la spironolactone et la chlorothiazide associées : prednisone quarante milligrammes par jour, trois jours par semaine ; chlorothiazide cent vingt cinq milligrammes par jour et spironolactone deux cents milligrammes par jour.

Les résultats ont été bons, malgré un aspect cushingoïde et la persistance de l'albuminurie, commandant la prise quotidienne de prednisone : quarante milligrammes chaque jour.

Une petite fille de trois ans est hospitalisée avec un syndrome néphrotique classique. Les oedèmes s'aggravent, et l'enfant est traitée ailleurs par l'A C T H, la chlorothiazide et la pénicilline, avec rémission complète. Lors d'une reprise des oedèmes et de l'albuminurie, on reprend le traitement prednisone et chlorothiazide, qui déclenche une bonne diurèse.

L'enfant sort et est mise à un traitement d'entretien à la triamcinolone. Une troisième rechute ne répond pas à la triamcinolone, dont les doses quotidiennes sont pourtant élevées de huit à seize milligrammes ; l'A C T H, pendant dix jours, fait fondre les oedèmes.

Nouvelle hospitalisation, dans le service de MANNING et BEHRLE qui instituent le traitement suivant :
- prednisone: quarante milligrammes par jour
- chlorothiazide augmentée à cinq cents milligrammes par jour
- spironolactone.

La perte pondérale est de six kilogrammes, la déshydratation reste modérée. Puis, l'enfant reprend progressivement du poids sans que les oedèmes réapparaissent, et elle sort finalement en bonne santé, avec un traitement d'entretien à continuer ;
- prednisone : trente milligrammes par jour, cinq jours par semaine
- spironolactone : deux cents milligrammes par par jour.

Un nouvel examen montre que les oedèmes n'ont pas réapparu, mais, il persiste une albuminurie à 2 +.

La spironolactone paraît donc efficace dans le traitement des oedèmes d'origine rénale.

Sur six cas, MANNING a obtenu une réponse clinique satisfaisante chez cinq malades.

L'effet secondaire le plus redoutable dans le traitement par l'antagoniste de l'aldostérone est l'apparition de l'hyperkaliémie chez ces malades à fonction rénale déficiente et qui risquent alors de présenter une azotémie élevée. Il est intéressant de noter ici que l'hyperkaliémie peut se produire au cours de l'administration de spironolactone, malgré l'association de la chlorothiazide qui est un agent kaliurique.

Pourtant, ce trouble du métabolisme potassique ne doit pas surprendre, car si la spironolactone bloque effectivement l'action de l'aldostérone sur le tube rénal, il se produira nécessairement une rétention du potassium et de l'ion hydrogène. Cependant, dans trois cas de MANNING, l'excrétion potassique urinaire n'avait pas été très réduite, comme on aurait pu s'y attendre pendant l'administration de spironolactone.

A noter, enfin, que la diurèse et l'amélioration clinique observées à la suite de l'administration de spironolactone n'ont pas amélioré la maladie sous-jacente, le syndrome néphrotique, comme le prouve la persistance de l'albuminurie.

Il semble donc que le traitement par les stéroïdes soit le moyen le plus efficace dans le

syndrome néphrotique de l'enfant. La spironolactone reste, cependant, un adjuvant précieux aux stéroïdes, en particulier, en cas de néphrose et d'oedèmes réfractaires.

La tolérance du produit est habituelle, en dehors de l'apparition possible de l'hyperkaliémie.

Il est indispensable, au cours de l'administration des antagonistes de l'aldostérone, en particulier s'il s'agit de malades à fonction rénale altérée, de surveiller de très près les taux sériques de potassium.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

I - Toutes les propriétés physiologiques de la sécrétion hormonale du cortex surrénal ne s'expliquaient pas par les effets des stéroïdes successivement isolés, et l'hormone dite de l'eau et du sel ne paraissait pas correspondre uniquement à la désoxycorticostérone.

La découverte de l'aldostérone est venue véritablement combler cette lacune et rendre compte de faits normaux et pathologiques jusque là inexpliqués.

II - Avec CONN, en 1954 - 1955, fut isolé un syndrome nouveau, dit hyperaldostéronisme primitif, dans lequel les manifestations cliniques et les stigmates biologiques s'expliquaient par une sécrétion excessive d'aldostérone par le cortex surrénal.

Mais, devant ce syndrome bioclinique, un aspect demeure inexpliqué : l'absence d'oedèmes.

III - En effet, grâce à des techniques de dosage de l'aldostérone, on put ensuite rattacher à un hyperaldostéronisme les oedèmes secondaires ceux-là, à des états pathologiques

fort divers, cirrhose et ascite, néphropathies, cardiopathies.

Or, dans ces différents cas, les oedèmes peuvent se montrer irréductibles alors que le plus souvent les diurétiques et les thérapeutiques étiologiques agissent sur eux.

IV - C'est pourquoi, l'on a cherché à faire agir des antagonistes de l'adostérone, afin précisément de réduire cet état d'hyperaldostéronisme générateur d'oedèmes irréductibles.

Les essais cliniques ont montré, en effet, que la spironolactone était capable d'agir sur les oedèmes, mais pourtant de façon inconstantante et parfois incomplète.

Le produit a été jugé intéressant en tant qu'adjuvant des traitement classiques, en particulier à base de stéroïdes (prednisone) et chaque fois que les autres mesures diurétiques échouent. Mais, il ne saurait être question de l'employer d'emblée et systématiquement.

-:-

Vu :
Le Président::
Signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

F.C. BARTTER
The clinical use of Aldostérone antagonists
8° 222 p 1960

E.E. BAULIEU, M. de VIGAN, M.J. JAYLE
Recherche et mesure physicochimiques de l'aldostéronurie dans différents types d'hypercorticisme surrénalien (hyperplasies et tumeurs)
Soc. Endocrinol. 26 Janvier 1956

E.G. BIGLIERI, P.E. SLATON Jr , P.H. FORSHAM
Useful parameters in the diagnosis of primary aldosteronism
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXVIII pages 19-22 7 Oct 1961

J.A. CELLA, C.M. KAGAWA
Steroid lactones
Journ. Am. Chem. Soc. LXXIX page 4808 5 Sept 1957
Science CXXVI pages 1015-1016 15 Nov 1957

J.W. CONN
Progress Report : primary aldosteronism
Brit. Med. Journ. II page 1415 1954

Journ. Lab. Clin. Med. XLV page 661 1955

Evolution of primary aldosteronism as a highly specific clinical entity Journ Am. Med. Assoc. CLXXII pages 1650-1653 9 Avril 1960

C.J. EDMONDS
Aldosterone antagonist and diuretics in treatment of chronic oedema and ascites
Lancet I pages 209-215 5 mars 1960

FINE D., L.E. MEISELAS, J. COLSKY
A new case of primary aldosteronism or Conn 's syndrom
New Engl. Journ. Med. CCLVI, pages 147-152 1957

L. de GENNES, G. DELTOUR
L'aldostérone, nouveau stéroïde corticosurrénal
Pr. Méd. LXII; p. 1751-1753, 18 décembre 1954

A.J. HELLEN
Aldosteronisme primitif
Acta Med. Scand. CLV, p. 271-274, 1956

H.P. HIGGINS, M. O'SULLIVAN
Use of aldosterone antagonist in diagnosis of primary hyperaldosteronism
Canad. Med. Ass. Journ. LXXXIII, pages 1289-1292, 17 décembre 1960

J.J. HOET Jr, L. MOLINEAUX
Le syndrome de Conn ; effet de l'amphénone
Acta Endocrin. XXXIII pages 375-400 Mars 1960

M.J. JAYLE, E.E. BAULIEU
Problème biochimique de l'aldostérone
Vème Réun. Endocrinol. Langue Française Paris 28 juin 1957

D.N. KERR, A.E. READ, R.M. HASLAM
Use of steroïdal spirolactone in treatment of ascites in hepatic cirrhosis
Lancet II pages 1084-1087 nov. 1958

R.S. MACH, F. MULLER
Physiopathologie et clinique de l'aldostérone
IVème Réun. Endocrinol. Langue Française, Paris 28 juin 1957

R.T. MANNING, F.C. BEHRLE
Use of spironolactone in renal edema. Effectiveness and association with hyperkaliemia
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXVI, pages 769-771, 3 juin 1961

J.D. ROMANI
Le dosage de l'aldosterone urinaire
Presse Médicale LXVI, pages 837-838
10 mai 1958

R.M. SALASSA, V.R. MATTOX
Effect of aldosterone antagonist on sodium and potassium excretion in primary hyperaldosteronism
Journ. Clin. Endocrinol. XVIII, pages 787-789 Juillet 1958

I.N. TUBLIN, L.B. BERMAN
Treatment of edema with an orally administred spirolactone
Journ. Amer. Med. Assoc. CLXXIV, pages 869-871, 15 octobre 1960

P. VESIN
L'aldostérone, régulation de la sécrétion chez le sujet normal et oedémateux
Presse Méd. LXVI, p. 507-509, 22 mars 1958
ibid. p. 1223 2 juillet 1958

P. VESIN, O. BLANPIN, C. JULIEN, R. CATTAN, GIBOUDEAU
Action dans les oedèmes réfractaires d'un antagoniste de l'aldostérone (Spirolactone)
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 23 Octobre 1959,
ibid. décembre 1960

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

Introduction 15

Première Partie
L'aldostéronisme primitif 21

Deuxième Partie
Les antagonistes de l'aldostérone 28

Conclusions 41

Bibliographie 43

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-